

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2025.11.020

罕见病病例

WT1 基因变异致 Denys-Drash 综合征患儿 1 例并文献复习

李昕蓉, 郑芳, 周婷, 刘强

作者单位: 276003 山东临沂, 山东第二医科大学附属临沂市人民医院新生儿科

通信作者: 刘强, E-mail: liuqiang539@163.com



【摘要】 报道 1 例 WT1 基因变异致 Denys-Drash 综合征患儿的临床资料, 并进行文献复习。

【关键词】 Denys-Drash 综合征; WT1 基因; 先天性肾病综合征; 诊断; 治疗

【中图分类号】 R722.11

【文献标识码】 B

A case of a child with Denys-Drash syndrome due to a WT1 gene variant and literature review Li Xinrong, Zheng Fang, Zhou Ting, Liu Qiang. Department of Neonatology, Linyi People's Hospital Affiliated to Shandong Second Medical University, Shandong, Linyi 276003, China

Corresponding author: Liu Qiang, E-mail: liuqiang539@163.com

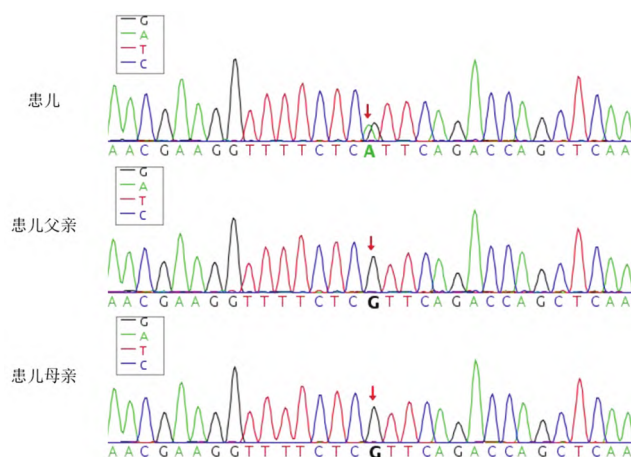
【Abstract】 This article reports the clinical data of a pediatric patient with Denys-Drash syndrome caused by a WT1 gene variant and provides a literature review.

【Key words】 Denys-Drash syndrome; WT1 Gene; Congenital nephrotic syndrome; Diagnosis; Treatment

患儿, 男, 1 d, 主因“生后呼吸急促 28 min”于 2024 年 3 月 28 日出生。患儿系第 3 胎, 第 1 产, 试管婴儿, 孕 36⁺ 周因母亲并发“重度先兆子痫、羊水过少”剖宫产娩出, 出生体质量为 1.85 kg。羊水Ⅲ度污染, 量少, 约 10 ml, 脐带、胎盘未见异常, 1 min Apgar 评分 9 分(肤色减 1 分)。父亲体健, 母亲有重度先兆子痫及髋骨手术史, 共妊娠 3 次, 流产 2 次, 均为胚胎停育, 家族无肾脏疾病史。

入院查体: T 36℃, P 130 次/min, R 60 次/min, BP 62/44 mmHg, SpO₂ 90%。患儿呈早产儿貌, 反应低下, 面色及肤色欠红润, 四肢末梢青紫, 皮肤黏膜黄染。呼吸急促, 吸气三凹征阳性, 双肺呼吸音粗, 闻及少许湿啰音, 心音有力, 律齐, 未闻及杂音, 腹部膨隆, 触诊软, 肝脾未触及肿大, 无移动性浊音, 下肢无水肿, 外生殖器为女性外观, 大阴唇未覆盖小阴唇, 肌张力稍低, 原始反射减弱。实验室检查: 总蛋白 31.7 g/L, 白蛋白 16.6 g/L, 球蛋白 15.1 g/L; 血肌酐 49.9 μmol/L, 血尿酸 161.2 μmol/L; 尿隐血(++), 尿蛋白(+++), 尿肌酐 608 μmol/L, 尿微量白蛋白 3 295.3 mg/L, 尿微量白蛋白/尿肌酐 47 912.8 mg/g。血常规、血脂、血气分析无明显异常。腹部彩色超声: 双肾皮质回声增强, 左肾孟旁囊肿。盆腔超声: 膀胱后方条样低回声。染色体核型分析及全外显子组测序: 患儿染色体核型为 46, XY, WT1 基因第 8 外显子存在 c.1316G>A 杂合变异(图 1), 致使氨基酸发生错义变异, 即第 439 号氨基酸由精氨酸变异为组氨酸(p.Arg439His), 患儿父母均不携带该变异。结合患儿临床表现及基因测序结果可确诊为 Denys-Drash 综合征(Denys-Drash syndrome, DDS) (OMIM: #194080)。患儿逐渐出现高血压、少尿伴重度水肿。采取降压、补充白蛋白及利尿治

疗, 但效果欠佳。4 月 22 日开始腹膜透析, 然而患儿仍存在低蛋白血症、水肿, 感染指标高, 电解质紊乱, 心功能不全, 多次出现呼吸衰竭。5 月 19 日家属放弃治疗出院, 5 月 20 日患儿死亡。



注: 患儿 WT1 基因第 8 外显子存在 c.1316G>A, 其父母均未检测出该变异, 箭头所示为 WT1 基因第 1 316 位碱基。

图 1 患儿及其父母 WT1 基因变异分析

讨论 Denys-Drash 综合征最早由 Denys 等^[1]于 1967 年提出, 随后 Drash 等^[2]于 1970 年再次报道, 是一种罕见的由 WT1 基因变异导致的常染色体显性遗传病, 全球报道的 DDS 不足 500 例, 其发病率尚无精确报道, DDS 主要表现为出生后 1 年内发生的类固醇耐药性肾病综合征(steroid resistant nephrotic

syndrome, SRNS)、性发育障碍(disorders of sex development, DSD)、完全性男性假两性畸形和肾母细胞瘤(nephroblastoma, Wilms' tumor, WT) 易感的临床综合征^[3], 其诊断依赖于典型的临床三联征及基因检测, 本例先证者符合 DDS 的典型临床表现, 基因测序提示 WT1 基因外显子 8 存在杂合变异, 位点为 c.1316G>A(p. Arg439His), 是 DDS 的热点变异^[4], 该变异在 Clin Var 数据库中可见报道, 根据美国医学遗传学与基因组学会(American College of Medical Genetics and Genomics, ACMG) 指南, 该变异可被判定为致病性突变(PS2+PM2 _Supporting + PM5+ PP3+PS4_Moderate)。

WT1 基因编码一种 Cys2-His2 锌指样转录因子^[5], 定位于染色体 11p13, 包含 10 个外显子。外显子 1~6 编码负责蛋白质二聚化和转录调节的 N-末端结构域; 外显子 7~10 编码 4 个 C-末端锌指(zinc finger, ZF), 其中最后 3 个主要负责 DNA 序列识别和靶标结合^[6]。在肾脏的发育中, WT1 基因可以激活 FGF 信号通路, 通过调节 Fgf 20/Fgf 16 和 Gas1 的表达, 拮抗 BMP-pSMAD 信号通路, 维持肾间充质的生存和自我更新, 在肾间充质一上皮转化后, WT1 基因表达随着足细胞祖细胞的发育继续增加, 因此 WT1 基因变异后可导致足细胞发育或维持中断, 进而出现肾小球疾病。成年小鼠 WT1 基因敲除后出现了足突消失、蛋白尿及肾小球硬化, 这一现象充分证实了 WT1 在足细胞成熟和维持中的重要作用^[7]。此外, WT1 基因同样在生殖嵴细胞中表达, 是生殖嵴细胞存活所必需的基因, 也促进了性腺的发育^[8]。因此不同分子生物学特征的 WT1 变异相关肾病具有不同的临床分型、病理特征及肾存活时间, 且基因型与临床表型之间存在较强的相关性^[9]。变异通常会导致一种标准类固醇治疗无效的进展性肾小球疾病^[10], 其临床表现多样, 可呈现为孤立性肾脏疾病, 也可能合并性腺发育综合征, 如 DDS、Frasier 综合征、Meacham 综合征和 WAGR 综合征等^[3]。

目前已报道与 DDS 相关的 WT1 基因变异有百余种, 其中大部分为错义变异^[4], 这些变异导致 ZF2 和 ZF3 改变, 进而使协调锌离子的 Cys 2-His 2 结构氨基酸或蛋白质-DNA 界面处的序列识别氨基酸发生改变, 最常见的变异是 R394W^[6]。DDS 肾脏活检通常显示为弥漫性系膜硬化, 病变初期系膜基质中纤维扩张增加, 足细胞肥大, 显微镜下可见肾小球毛细血管基底膜增厚, 病变后期肾小球基底膜增厚、系膜区大量扩张导致毛细血管腔缩小, 系膜硬化加重, 足细胞肥大并出现空泡化, 足突消失, 同时伴有肾小管的严重损伤, 大多含有透明管型, 免疫荧光显示 IgM 及 C3 沉积于受损的肾小球周围^[11]。

先天性肾病综合征的根治方式目前仍为肾移植。国外报道 1 例 1 岁的 DDS 患儿, 因肾母细胞瘤行左肾切除及单侧肾移植术, 在移植后半年内, 尿蛋白逐渐减少, 血白蛋白逐渐恢复正常水平^[12]。本例患儿肾病综合征发病较早, 透析治疗后仍存在严重水肿、低蛋白血症, 同时合并重度感染、电解质紊乱及呼吸衰竭等情况, 未行积极的肾移植术, 故预后较差。

总之, Denys-Drash 综合征作为一种难治的罕见儿科疾病,

临床表现多样, 但根据其难治的肾病综合征、假两性畸形及合并肾母细胞瘤的主要症状, 对于疑似 DDS 的患儿应早期行基因检测明确诊断, 以指导后续治疗并为下一胎的产前检查提供依据。

参考文献

- [1] Denys P, Malvaux P, Van Den Berghe H, et al. Association of an anatomopathological syndrome of male pseudohermaphroditism, Wilms' tumor, parenchymatous nephropathy and XX/XY mosaicism [J]. Arch Fr Pediatr, 1967, 24(7): 729-739.
- [2] Drash A, Sherman F, Hartmann WH, et al. A syndrome of pseudohermaphroditism, Wilms' tumor, hypertension, and degenerative renal disease [J]. J Pediatr, 1970, 76(4): 585-593. DOI: 10.1016/s0022-3476(70) 80409-7.
- [3] Lopez-Gonzalez M, Ariceta G. WT1-related disorders: More than Denys-Drash syndrome [J]. Pediatr Nephrol, 2024, 39(9): 2601-2609. DOI: 10.1007/s00467-024-06302-y.
- [4] 曹雅清, 郭保程, 聂敏. WT1 基因变异与 Denys-Drash 综合征和 Frasier 综合征的基因型-表型关联性分析 [J]. 罕见病研究, 2024, 3(1): 63-76. DOI: 10.12376/j.issn.2097-0501.2024.01.009.
- [5] Wang D, Horton JR, Zheng Y, et al. Role for first zinc finger of WT1 in DNA sequence specificity: Denys-Drash syndrome-associated WT1 mutant in ZF1 enhances affinity for a subset of WT1 binding sites [J]. Nucleic Acids Res, 2018, 46(8): 3864-3877. DOI: 10.1093/nar/gkx1274.
- [6] Hashimoto H, Zhang X, Zheng Y, et al. Denys-Drash syndrome associated WT1 glutamine 369 mutants have altered sequence-preferences and altered responses to epigenetic modifications [J]. Nucleic Acids Res, 2016, 44(21): 10165-10176. DOI: 10.1093/nar/gkw766.
- [7] Dong L, Pietsch S, Englert C. Towards an understanding of kidney diseases associated with WT1 mutations [J]. Kidney Int, 2015, 88(4): 684-690. DOI: 10.1038/ki.2015.198.
- [8] Chen M, Cen C, Wang N, et al. The functions of WT1 in mouse gonad development and somatic cells differentiation [J]. Biol Reprod, 2022, 107(1): 269-274. DOI: 10.1093/biolre/ioac050.
- [9] Chen H, Zhang M, Lin J, et al. Genotype-phenotype correlation of WT1 mutation-related nephropathy in Chinese children [J]. Front Pediatr, 2023, 11: 1192021. DOI: 10.3389/fped.2023.1192021.
- [10] Ahn YH, Park EJ, Kang HG, et al. Genotype-phenotype analysis of pediatric patients with WT1 glomerulopathy [J]. Pediatr Nephrol, 2017, 32(1): 81-89. DOI: 10.1007/s00467-016-3395-4.
- [11] Niaudet P, Gubler MC. WT1 and glomerular diseases [J]. Pediatr Nephrol, 2006, 21(11): 1653-1660. DOI: 10.1007/s00467-006-0208-1.
- [12] Mao Y, Feng SJ, Jin X, et al. A patient with Denys-Drash syndrome (DDS) underwent renal allotransplantation with preserved autologous kidney [J]. Asian J Surg, 2023, 46(3): 1313-1314. DOI: 10.1016/j.asjsur.2022.08.090.

(收稿日期: 2025-03-03)